PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 221/16, A61K 31/435, C07D 221/12, 491/04, 405/04 // 491:04, 307:00, 221:00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/41240**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. August 1999 (19.08.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00382

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1999 (09.02.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 06 348.2 12. Februar 1998 (12.02.98) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D–13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: JAROCH, Stefan [DE/DE]; Schlüterstrasse 65, D–10625 Berlin (DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Glasower Strasse 41, D–12051 Berlin (DE). HÖLSCHER, Peter [DE/DE]; Rathenower Strasse 52, D–10559 Berlin (DE). SÜLZLE, Detlev [DE/DE]; Scheinerweg 4, D–10589 Berlin (DE). HILLMANN, Margrit [DE/DE]; Grünlandweg 3A, D–13437 Berlin (DE). BURTON, Gerardine, Anne [GB/DE]; Seegefelder Weg 235, D–13591 Berlin (DE). McDONALD, Fiona, Mcdougall [GB/DE]; Mohrunger Allee 6B, D–14055 Berlin (DE).

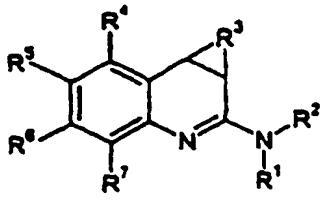
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) **Title:** 3,4–DIHYDROQUINOLINE DERIVATIVES AS NITROGEN MONOXIDE SYNTHASE (NOS) INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** 3,4–DIHYDROCHINOLIN–DERIVATIVE ALS STICKSTOFFMONOXID–SYNTHASE (NOS) INHIBITOREN

(57) **Abstract**



(I)

The invention relates to compounds of formula (I), their tautomeric and isomeric forms and physiologically compatible salts, wherein R^1 and R^2 independently mean a) hydrogen, b) C_1–C_6–alkyl, c) OR^8, d) NR^8R^9, e) CN, f) acyl, g) CO_2R^{10}, h) $CONR^8R^9$, i) $CSNR^8R^9$, R^3 stands for a saturated or unsaturated C_{1-5}–alkyl radical that can be 1 to 4 times substituted with OR^{11}, $NR^{12}R^{13}$ or C_{1-4}–alkyl or in which 1 or 2 CH_2 groups can be substituted by O, $S(O)_n$, NR^{14}, =N– or carbonyl and which can be bridged with a methane, ethane or propane group. The invention also relates to the use of the inventive compounds for the production of medicaments used in the treatment and prevention of diseases caused by the effects of nitrogen monoxide in pathological concentrations, such as neurodegenerative, inflammatory, autoimmune and cardiovascular diseases.

(57) **Zusammenfassung**

Verbindungen der Formel (I), deren tautomere und isomere Formen und physiologisch verträgliche Salze, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander bedeuten, a) Wasserstoff; b) C_{1-6}–Alkyl; c) OR^8; d) NR^8R^9; e) CN; f) Acyl; g) CO_2R^{10}; h) $CONR^8R^9$; i) $CSNR^8R^9$; R^3 bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten C_{1-5}–Alkylenrest, der 1– bis 4–fach mit OR^{11}, $NR^{12}R^{13}$ oder C_{1-4}–Alkyl substituiert sein kann oder bei dem 1 oder 2 CH_2–Gruppen durch O, $S(O)_n$, NR^{14}, =N– oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit einer Methano–, Ethano– oder Propano–Gruppe überbrückt sein kann. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz–Kreislauf–Erkrankungen.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

3,4-DIHYDROCHINOLIN-DERIVATIVE ALS STICKSTOFFMONOXID-SYNTHASE (NOS) INHIBITOREN

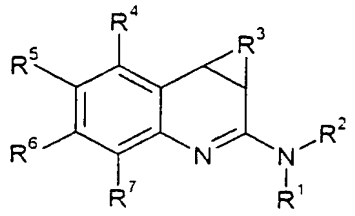
Die Erfindung betrifft 3,4-Dihydrochinolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

In menschlichen Zellen existieren 3 spezifische Formen von Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Arginin in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin überführen. So wurden zwei konstitutive NO-Synthasen (NOS) identifiziert, die als Ca^{++}/Calmodulin abhängige Enzyme im Gehirn (ncNOS oder NOS 1) bzw. im Endothel (ecNOS oder NOS 3) vorhanden sind. Die dritte Isoform ist die induzierbare NOS (iNOS oder NOS 2), die ein Ca^{++} unabhängiges Enzym ist und nach Aktivierung unterschiedlicher Zellen durch Endotoxin oder andere Stoffe induziert wird.

NOS-Inhibitoren und insbesondere spezifische Inhibitoren der NOS 1, NOS 2 oder NOS 3 sind daher zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen geeignet, die durch pathologische Konzentrationen von NO in Zellen hervorgerufen oder verschlimmert werden (Clin. Neuropharmac. 18, 1995 Seite 482).

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäß substituierten Heterocyclen besonders vorteilhaft als Arzneimittel eingesetzt werden können.

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und deren physiologisch verträgliche Salze



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander bedeuten

a) Wasserstoff,

b) C_{1-6}-Alkyl,

c) OR^8,

d) NR^8R^9,

e) CN,

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

f) Acyl,
g) CO_2R^{10},
h) $CONR^8R^9$,
i) $CSNR^8R^9$,

R^3 bedeutet
einen gesättigten oder ungesättigten C_{1-5}-Alkylenrest, der 1- bis 4-fach mit OR^{11}, $NR^{12}R^{13}$ oder C_{1-4}-Alkyl substituiert sein kann und bei dem 1 oder 2 CH_2-Gruppen durch O, $S(O)_n$, NR^{14}, =N- oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe über brückt sein kann,

R^4, R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander bedeuten
a) Wasserstoff,
b) Halogen,
c) $S(O)_nR^{16}$,
d) OR^{16},
e) $COOR^{16}$,
f) COR^{16},
g) $CONR^{16}R^{17}$,
h) $CSNR^{16}R^{17}$,
i) $C(NR^{18})NR^{16}R^{17}$,
j) $NR^{16}R^{19}$,
k) C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, OR^{16}, SR^{16}, $COOR^{16}$, Phenyl, 5-6-gliedrigem Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen oder C_{3-7}-Cycloalkyl,
l) C_{3-7}-Cycloalkyl,
m) C_{2-6}-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
n) C_{2-6}-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
o) C_{6-10}-Aryl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, CN, C_{1-4}-Alkyl, SR^{16} oder OR^{16},
p) 5-6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 4 N-, O- oder S-Atomen, das einen ankondensierten Benzolring enhalten und substituiert sein kann mit Halogen, NO_2, Cyano, $-OR^{16}$, SR^{16}, C_{1-4}-Alkyl, CF_3 oder $NR^{16}R^{17}$
q) CN,
r) NO_2,
s) CF_3,
t) OCF_3,

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{16}, R^{18}, R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander bedeuten
a) Wasserstoff,
b) C_{1-6}-Alkyl,
c) C_{6-10}-Aryl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen oder C_{1-4}-Alkyl

R^{20} bedeutet
a)C_{1-6}-Alkyl,
b) C_{6-10}-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen oder C_{1-4}-Alkyl,

R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{19} unabhängig voneinander bedeuten
a) Wasserstoff,
b) C_{1-6}-Alkyl,
b) COR^{20},
c) CO_2R^{21},
d) $CONR^{21}R^{22}$,
e) $CSNR^{21}R^{22}$,

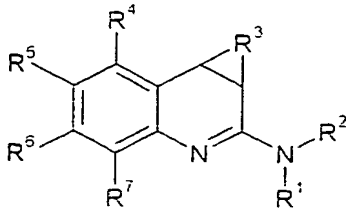
R^{17} bedeutet
a) Wasserstoff,
b) C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogenen, Amino-, Hydroxy- oder Sulfhydrylgruppen,
c) C_{6-10}-Aryl,

n bedeutet 0,1,2 und

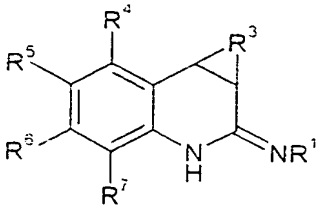
R^{16}, R^{19} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit C_{1-4}Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoyl-Rest.

Die Verbindungen der Formel können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt auch alle möglichen Isomere wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, cis- und trans-Diastereomere, Racemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen der Formel Ia und Ib (für R^2 = Wasserstoff).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>



(Ia)



(Ib)

Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure u.a.

Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sek-Pentyl, tert-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek-Hexyl, Heptyl, Octyl, wobei 1 bis 4 Kohlenstoffatome bevorzugt sind.

Ist der Alkylrest halogeniert, so kann dieser ein- oder mehrfach halogeniert vorliegen, wobei Trifluormethyl bevorzugt ist.

Alkenyl- und Alkinyl-Reste sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten bevorzugt bis zu 4 Kohlenstoffatome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, 2-Propenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Methyl-2-propenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Unter Aryl ist jeweils Naphthyl oder insbesondere Phenyl zu verstehen, die ein- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert sein können.

Die Hetarylreste können einen ankondensierten Benzolring enthalten und ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiert sein und über das Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom gebunden sein. Beispielsweise sind die folgenden 5- und 6-Ringheteroaromaten jeweils geeignet:Imidazol, Indol, Isoxazol, Isothiazol, Furan, Oxadiazol, Oxazol, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyridin, Pyrazol, Pyrrol, Tetrazol, Thiazol, Triazol, Thiophen, Thiadiazol, Benzimidazol, Benzofuran, Benzoxazol, Isochinolin, Chinolin. Bevorzugt sind 5-oder 6-gliedrige Heteroaromaten mit 1 bis 2 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen und insbesondere Furanyl und Thienyl. Als Substituenten der Heteroarylreste sind insbesondere NO_2, CN, Halogen, C_{1-6}-Alkyl und CF_3 geeignet.

Als Heterocyclus $NR^{16}R^{19}$ seien beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Hexahydroazepin oder Piperazin genannt. Der Heterocyclus kann 1 - 3-fach substituiert sein mit C_{1-4}-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest. Insbesondere geeignet sind 6-gliedrige gesättigte Heterocyclen, die ein weiteres Heteroatom enthalten können und die 1- oder 2-fach substituiert sein können. Beispielsweise seien genannt: N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, Phenylpiperazin oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

Der Acylrest leitet sich von geradkettigen oder verzweigten aliphatischen C_1-C_6-Carbonsäuren ab wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Trimethylessigsäure oder Capronsäure oder von bekannten Benzolsulfonsäuren, die mit Halogen oder C_{1-4}-Alkyl substituiert sein können, sowie von C_{1-4}-Alkansulfonsäuren wie beispielsweise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure. Bevorzugt seien Alkanoyle genannt.

Als bevorzugte Bedeutungen von R^1 und R^2 seien Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl und Hydroxy genannt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

R^3 bedeutet vorzugsweise Alkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, bei dem eine CH_2-Gruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann. Beispielsweise genannt seien $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ und $-(CH_2)_5-$.

Bevorzugte Ausführungsformen für R^4, R^5, R^6 und R^7 sind:
a) Wasserstoff,
b) Halogen,
c) SR^{16},
d) OR^{16},
e) $COOR^{16}$,
f) COR^{16},
g) $CONR^{16}R^{17}$,
h) $NR^{16}R^{19}$,
i) C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, $COOR^{16}$ oder Phenyl,
j) C_{2-6}-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
k) C_{2-6}-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
l) Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, CN, C_{1-4}-Alkyl, SR^{16} oder OR^{16},
m) 5-6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 N-, O- oder S-Atomen, das mit Halogen, NO_2, Cyano, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3,
n) CN,
o) NO_2,
p) CF_3,
q) OCF_3.

Bevorzugte Bedeutungen von R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{17} und R^{19} sind Wasserstoff und C_{1-6}-Alkyl. Insbesondere sind 1-2 Substituenten R^4, R^5, R^6 oder R^7 vorhanden, die nicht Wasserstoff bedeuten.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prävention von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispielsweise seien genannt: Cerebrale Ischaemie, Hypoxie und andere neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden wie Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbare sklerotische Erkrankungen, Morbus Parkinson, Huntington's Disease, Korsakoff's Disease, Epilepsie, Erbrechen, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depression, Migräne, Hypoglykämie, Demenz wie z.B. Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenz und präsenile Demenz.

Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sepsis oder Septischer Schock, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens /Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-,Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut zur Inhibition der neuronalen NOS.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z.B. Wasser, Gelantine, Gummmi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

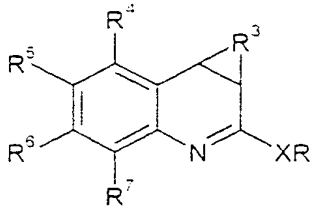
Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1-2000 mg, vorzugsweise 20-500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die NOS-inhibitorische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch verträglicher Salze kann nach den Methoden von Bredt und Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033 bestimmt werden. Für die bNOS-Inhibition der Beispiele 21 (4-Amino-7-(4-morpholinyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin) und 22 (4-Amino-7-(methoxycarbonylethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin) ergeben sich IC_{50} = 1.4 µM und 1.1 µM.

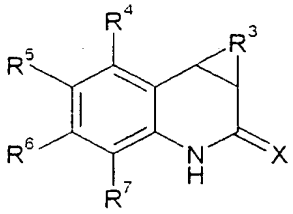
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>



(IIa)

oder



(IIb)

worin R^3 bis R^7 die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl und X Sauerstoff oder Schwefel ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umsetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

Die Umsetzung mit Ammoniak gelingt unter Druck in Autoklaven bei Ammoniaküberschuß bei tiefen Temperaturen (- 78 °C) oder durch Rühren in mit Ammoniak gesättigten Methanol. Bevorzugt werden Thiolactame umgesetzt. Wird mit Aminen umgesetzt, so stellt man aus dem Lactam oder Thiolactam zunächst den Iminoether oder Iminothioether als Zwischenverbindung dar (z.B. mit Methyliodid oder Dimethylsulfat) und setzt diesen mit oder ohne Isolierung mit den entsprechenden Aminen oder deren Salzen um.

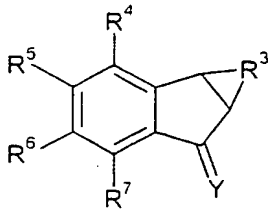
Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden. Die Enantiomeren können auch durch Chromatographie an chiralen Phasen sowie durch stereoselektive Synthese erhalten werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel (I) mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt und käuflich oder analog zu bekannten Verbindungen oder nach hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

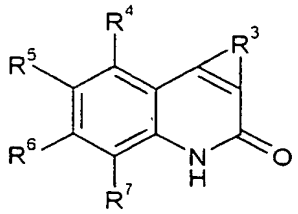
Thiolactame der Formel (IIb, X = S) erhält man beispielsweise aus Lactamen mit Phosphorpentasulfid (P_4S_{10}) oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons Reagenz) in geeigneten Lösungsmitteln. Verbindungen der Formell (IIa) können beispielsweise durch Umsetzung mit Meerwein-Reagenz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat) erhalten werden.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (IIb, X = O) erfolgt nach der dem Fachmann bekannten Weise. Sie kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man eine Verbindung der Formel (III),



(III)

worin R^3 bis R^7 die obige Bedeutung haben und Y = O ist, nach Überführung in das Oxim (Y = NOH), beispielsweise mit einem Hydroxylammoniumsalz und Natriumacetat, einer Beckmann-Umlagerung (R. E. Gawley, *Org. Reactions* **1988**, *35*, 1), beispielsweise in Polyphosphorsäure (vgl. K. Hino, Y. Nagai, H. Uno, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2386) unterwirft.
Ein anderer Syntheseweg geht von einer Verbindung der Formel (IV) aus,



(IV)

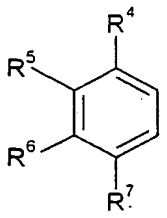
BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

die mit einem Alkali- oder Erdalkalimetal oder einem Amalgam derselben in Alkohol zu Lactam (II) reduziert wird (vgl. B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975; R. Brettle, S.M. Shibib, *J.Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 2912).

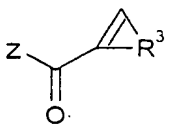
Die Herstellung der Indanone vom Typ (III) erfolgen in der dem Fachmann bekannten Weise, z. B. nach W. Baker, P.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1951**, 787; S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T: Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294; C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429.

Die Herstellung der Chinolone vom Typ (IV) erfolgt in der dem Fachmann bekannten Weise, z. B. nach B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975; W. Ried, W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *688*, 177; L.A. White, R.C. Storr, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3117.

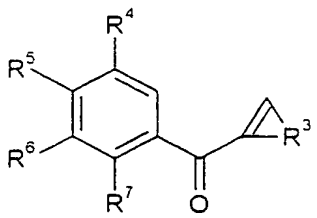
Die Herstellung der Verbindung der Formel (III) kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man einen Aromaten (V) mit einem aktivierten Säurederivat, wie beispielsweise einem Säurechlorid (Z = Cl) oder Anhydrid (Z = OCOR) in Gegenwart einer Lewissäure, wie beispielsweise $AlCl_3$, $SnCl_4$, $ZnCl_2$, $SbCl_5$, $FeCl_3$, BF_3-Etherat, in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan oder Benzol, bei 0°C bis zur Siedetemperatur des entsprechenden Lösungsmittels umsetzt (s. z.B. W. Baker, P.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1951**, 787). Alternativ können die nach dem Fachmann bekannten Wegen hergestellten Ketone der Formel (VII) (z.B. nach S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T: Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1294) mit Brönstedtsäuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure (vgl. C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429), cyclisiert werden.



(V)



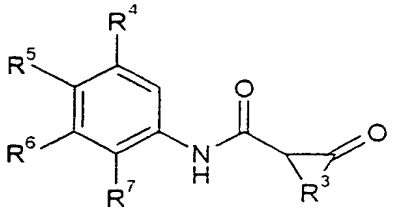
(VI)



(VII)

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Die Herstellung der Verbindung der Formel (IV) kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß ein beta-Ketoamid der Formel (VIII) oder ein Derivat desselben mit einer Säure, beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure, behandelt wird (z.B. B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975; W. Ried, W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *688*, 177).



(VIII)

Die Einführung der Substituenten R^4-R^7 kann auf der Stufe der Verbindungen (III) und (IV) erfolgen.

An den Vorstufen werden gewünschtenfalls Sulfide oxidiert, Ester verseift, Säuren verestert, Hydroxygruppen verethert oder acyliert, Amine acyliert, alkyliert, diazotiert, halogeniert, NO_2 eingeführt oder reduziert, mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten umgesetzt, die Isomeren getrennt oder die Salze gebildet.

Die Verseifung einer Estergruppe kann basisch oder sauer erfolgen, indem man bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Alkalihydroxiden in Ethanol oder anderen Alkoholen oder mittels Säuren wie z.B. Salzsäure hydrolysiert und ggf. Salze der 3,4-Cycloalkanodihydrochinoline weiterverarbeitet.

Die Veresterung der Carbonsäure geschieht in an sich bekannter Weise mit Diazomethan oder dem entsprechenden Alkohol in Säure oder in Gegenwart eines aktivierten Säurederivats. Als aktivierte Säurederivate kommen zum Beispiel Säurechlorid, -imidazolid oder -anhydrid in Frage.

Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe oder Halogen, insbesondere Brom, eingeführt werden. Dabei entstehende Gemische können in üblicher Weise, auch mittels HPLC, getrennt werden.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Wenn ein Nitril vorliegt, kann dieses nach bekannten Verfahren verseift werden oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim übergeführt werden.

Die Friedel-Crafts-Acylierung wird bei Lactamen vom Typ (IIb, X = O) erfolgreich angewandt; anschließend kann selektiv das Lactam in das Thiolactam übergeführt werden.

Die Einführung einer NO_2-Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitraten oder mit Nitroniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die Einführung z.B. durch Nitriersäure in Wasser, Essigsäure oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen - 10 °C und 30 °C.

Die Reduktion der Nitrogruppe oder ggf. der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat oder Ameisensäure in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn(II)chlorid oder Titan(III)chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride, eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Für Nitrogruppen bewährt hat sich die Reduktion mit Zink in Wasser-Ethanol-THF/ Ammoniumchlorid oder Eisen in Essigsäure.

Wird eine einfache oder mehrfache Alkylierung einer Aminogruppe oder einer CH-aciden Kohlenstoffposition gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Gegebenenfalls ist Schutz der Lactamgruppe als Anion durch ein 2. Equivalent Base oder durch eine passende Schutzgruppe erforderlich.

Die Acylierung der Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie, Nuklear-magnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR Spektren wurden mit einem Bruker 400 MHz Gerät gemessen, die (deuterierten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt: $CDCl_3$ (Chloroform), CD_3OD ([D_4]-Methanol), DMSO ([D_6]-Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in delta und ppm angegeben. Es bedeuten: m (Multiplett, mehrere Signale), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), t (Triplett), q (Quartett), H (Wasserstoffprotonen). Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), MeOH (Methanol), mL (Milliliter). Alle Lösemittel sind p.A.Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wäßrige Lösungen. Schmelzpunkte werden in Grad Celsius angegeben und sind nicht korrigiert.

Nachfolgend wird die Darstellung von Vorstufen, Zwischenprodukten und Produkten exemplarisch beschrieben.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Ausgangsverbindungen

A) 1.2.3.3a.5.9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

nach Methode A:

2,3,3a,8a-Tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on (1.06 g, 6.0 mmol) (W. Baker, P.G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1951**, 787) werden mit Hydroxylammoniumsulfat (1.96 g, 12.0 mmol) und Natriumacetat (24.0 mmol, 3.28g) in THF-Ethanol-Wasser 1:1:1 (120 mL) gelöst und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und mit Essigester (150 mL) verdünnt, mit ges. NaCl (50 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2) mit dem Eluens Hexan-Essigester gereinigt. Ausbeute: 0.88 g (78%), Schmp. 118-20°C; das derart erhaltene Oxim (0.65 g, 3.5 mmol) wird in 120°C heißer Polyphosphorsäure (10 mL) gegeben. Der Ansatz wird 30 min bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird er in Wasser aufgenommen (150 mL) und die wäßrige Lösung mit Essigester extrahiert (3x 150 mL). Die vereinigten Essigester-Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2) mit dem Eluens Hexan-Essigester gereinigt. Ausbeute: 202 mg (31%), Schmp. 133 - 5°C

nach Methode B:

1,2,3,5-Tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (410 mg, 2.21 mmol) (W. Ried, W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *688*, 177) wird in Methanol (25 mL) gelöst und mit Magnesium (538 mg, 22.1 mmol) versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz filtriert, der Filterrückstand mit Essigester gewaschen, und die vereinigten Filtrate eingeengt. Säulenchromatographische (SiO_2) Reinigung mit dem Eluens Hexan-Essigester liefern 290 mg (71%) des Produkts.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.60-1.80 (m, 3H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 8.32 (br. s, 1H).

MS (EI) m/e = 187 (M^+)

gemäß Methode A werden synthetisiert:

6a.7.8.9.10.10a-Hexahydro-5H-phenanthridin-6-on

Aus 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrofluoren-9-on (2.7 g, 14.5 mmol) wird 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrofluoren-9-oxim (3.18 g) gewonnen. Davon werden 2.0 g mit Polyphosphorsäure (20 mL) in 0.22 g (11%) Produkt umgewandelt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Schmp. 212-3 °C (Säulenchromatographie an Kieselgel, Eluens: Essigester-Hexan)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 - 1.85 (m, 7H), 2.38 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 8.04 (br. s, 1H).
MS (EI) m/e = 201 (M^+)
Als polareres Nebenprodukt fällt 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-5H-phenanthridin-6-on an.

1,2,3,4,5,5a,7,11b-Octahydrocyclohepta[c]chinolin-6-on
Aus 5,6,7,8,9,9a-Hexahydro-4bH-benz[a]azulen-10-on (2.89 g) wird 5,6,7,8,9,9a-Hexahydro-4bH-benz[a]azulen-10-oxim (2.9 g) gewonnen. Mit Polyphosphorsäure (20 mL) ergeben sich daraus 0.33 g Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 - 1.90 (m, 9H), 2.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.01 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 8.05 (br. s, 1H).
MS (EI) m/e = 215 (M^+)
Als polareres Nebenprodukt fällt 1,2,3,4,5,5a,7,11b-Octahydrocyclohepta[c]isochinolin-7-on an.

B) 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion
1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (153 mg, 0.82 mmol) und Lawessons Reagenz (363 mg, 0.9 mmol) werden in Dimethoxyethan (20 mL) bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h wird eine weitere Portion von Lawessons Reagenz (363 mg, 0.9 mmol) dazugegeben. Nach 3 h wird der Ansatz eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluens: Hexan-Essigester).
Ausbeute: 140 mg (84%), Schmp. 138 - 40°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.60 - 1.80 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.10 - 2.40 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 7.12 (td, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 9.87 (br. s, 1H).
MS (EI) m/e = 203 (M^+)

analog werden synthetisiert:

6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-5H-phenanthridin-6-thion
Aus 6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-5H-phenanthridin-6-on (44 mg, 0.22 mmol) wird 26 mg (54%) Produkt erhalten.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.45 - 1.82 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 3.05 - 3.20 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 9.73 (br. s, 1H).

1,2,3,4,5,5a,7,11b-Octahydrocyclohepta[c]chinolin-6-thion

Aus 1,2,3,4,5,5a,7,11b-Octahydrocyclohepta[c]chinolin-6-on (100 mg, 0.46 mmol) wird 100 mg (94%) Produkt erhalten.
Schmp. 112°C
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 - 2.10 (m, 10H), 3.13 - 3.29 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.10 - 7.25 (m, 3H), 9.76 (br. s, 1H).
MS (EI) m/e = 231 (M^+)

Beispiel 1

4-Amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (110 mg, 0.54 mmol) wird in 7 M methanolischer Ammoniaklösung (50 ml) 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol-konz. NH_4OH als Eluens gereinigt.
Ausbeute: 100 mg (99%)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.41 - 1.98 (m, 4H), 2.11 - 2.25 (m, 2H), 2.83 (q, 1H), 3.30 (q, 1H), 4.44 (br., 2H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 7.12 - 7.29 (m, 2H).
MS (EI) m/e = 186 (M^+)

Beispiel 2

6-Amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydrophenanthridin

Analog zu Beispiel 1 wird 6a,7,8,9,10,10a-Hexahydro-5H-phenanthridin-6-thion (26 mg, 0.12 mmol) in 10 mg (42%) Produkt übergeführt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20 - 1.80 (m, 6H), 1.90 - 2.23 (m, 2H), 2.43 - 3.05 (m, 2H), 5.35 (br., 2H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).
MS (EI) m/e = 200 (M^+)

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 3

6-Amino-2,3,4,5,5a,11b-hexahydro-1H-cyclohepta[c]chinolin

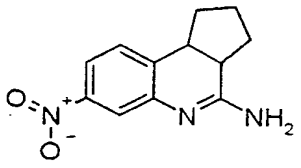
Analog zu Beispiel 1 wird 1,2,3,4,5,5a,7,11b-Octahydrocyclohepta[c]chinolin-6-thion (90 mg, 0.39 mmol) in 70 mg (84%) Produkt übergeführt.

^{1}H-NMR (CD_3OD): 1.30 - 1.78 (m, 9H), 2.00 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.96 (td, 1H), 7.07 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H).

MS (EI) m/e = 214 (M^+)

Beispiel 4

4-Amino-7-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



6-Nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on und

5-Methyl-6-nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on

Cyclopenten-1-carbonsäure (3.92 g, 35 mmol) wird in 35 mL Thionylchlorid 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und Thionylchloridreste mit Toluol azeotrop entfernt. Der Rückstand wird in Benzol aufgenommen, mit Aluminiumtrichlorid (23.33 g, 175 mmol) versetzt, 1 h unter Rückfluß erhitzt und 1 Woche bei Raumtemp. belassen. Der Ansatz wird auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ether-Hexan lieferte 3.85 g eines 2:1-Gemisches von 2,3,3a,8a-Tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on* und 5-Methyl-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on#: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.06 – 1.25 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.79 – 2.12 (m, 4H), 2.45# (s, ~ $^3/_3$ H), 3.03 – 3.12 (m, 1H), 3.72# (t) und 3.78* (t, Σ 1H); 7.16# (d), 7.28# (s), 7.37* (t), 7.49* (d), 7.62# (d), 7.62* (t) und 7.68* (d, Σ ~ 4H). Dieses Gemisch wird bei 5 °C langsam mit 20 mL Nitriersäure (zubereitet aus 10 mL 96 proz. Schwefelsäure und 10 mL 65 proz. Salpetersäure) versetzt. Nach 45 min bei 5 – 10 °C wird der Ansatz auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit ges. $NaHCO_3$ gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ether-Hexan liefert 3.76 g eines 2:1-Gemisches von 6-Nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on* und 5-Methyl-6-nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on#.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.09 – 1.26 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.82 – 2.19 (m, 4H), 2.68# (s, ~ $^3/_3$ H), 3.16# (ddd) und 3.22* (ddd, Σ 1H), 3.81# (t) und 3.90* (t, Σ 1H); 7.46# (s, $^1/_3$ H), 7.67* (dd, $^2/_3$ H), 8.23# (s, $^1/_3$ H), 8.47* (dd, $^2/_3$ H), 8.51* (d, $^2/_3$ H).

7-Nitro-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on
8-Methyl-7-nitro-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Das Gemisch aus 6-Nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on und 5-Methyl-6-nitro-2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-cyclopent[a]inden-8-on (3.76 g) wird mit Hydroxylammoniumsulfat (5.58 g, 34 mmol) und Natriumacetat (9.25 g, 68 mmol) in THF-Ethanol-Wasser 1:1:1 (180 mL) gelöst. Der Ansatz wird 6 h bei 60 °C gerührt, 3 Tage bei Raumtemp. belassen, eingeengt, mit Ether verdünnt, mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens Ether-Hexan gereinigt. Ausbeute: 3.76 g; das Oximgemisch wird bei 120°C in Polyphosphorsäure gelöst. Der Ansatz wird 4 h bei 120°C gerührt, nach Abkühlung auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester-Hexan vorgereinigt und das Gemisch anschließend mittels präparativer HPLC (LC 50 Novapak-Säule, Eluens: Methanol-wäßrige Ammoniumacetatlösung) aufgetrennt:
91 mg 7-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on :
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57 – 1.86 (m, 3H), 2.10 – 2.25 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.03 (td, 1H), 3.36 (q, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.58 (br. s, 1H);
60 mg 8-Methyl-7-nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on:
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.49 – 1.81 (m, 3H), 2.09 – 2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.98 (td, 1H), 3.29 (q, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.40 (br. s, 1H).

7-Nitro-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

7-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (91 mg, 0.30 mmol) wird mit Lawessons Reagenz (170 mg, 0.43 mmol) 6 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol gereinigt: 52 mg (54%) Produkt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

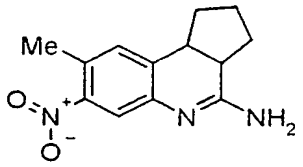
^{1}H-NMR ([D$_6$]-DMSO):δ = 1.47 – 1.77 (m, 3H), 2.09 – 2.24 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 12.40 (br. s, 1H).

4-Amino-7-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

7-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (47 mg, 0.19 mmol) werden in 7 N methanolischem Ammoniak (10 mL) 15 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt. Der Rücksatnd wird an Kieselgel mit Dichlormethan-2-Propanol/Methanol gereinigt: 21 mg (48%) Produkt.
^{1}H-NMR ([D$_6$]-DMSO): δ = 1.45 – 1.66 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.06 – 2.22 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 7.06 (br., 2H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 231 (M$^+$).

Beispiel 5

4-Amino-8-methyl-7-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



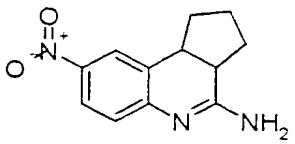
8-Methyl-7-nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion
Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 8-Methyl-7-nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (60 mg, 0.24 mmol) mit Lawessons Reagenz (105 mg, 0.26 mmol) zu 47 mg (75%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.66 – 1.79 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.16 – 2.41 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 9.61 (br. s, 1H).

4-Amino-7-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 8-Methyl-7-nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (42 mg, 0.16 mmol) mit 7N methanolischer Ammoniaklösung (10 mL) zu 30 mg (77%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.44 – 1.61 (m, 2H), 1.83 – 1.94 (m, 2H), 2.03 – 2.21 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.91 (q, 1H), 3.23 (q, 1H), 4.93 (br., 2H), 7.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H);
MS (EI) m/e = 245 (M$^+$).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 6

4-Amino-8-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

65 proz. Salpetersäure (0.33 mL) wird bei 0 °C mit 96 proz. Schwefelsäure (0.44 mL) versetzt. Dazu wird eine Lösung von 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.9 g, 5.3 mmol) in Dichlormethan (5 mL) getropft. Nach 1 h bei Raumtemp. wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2) des Filterrückstands mit Essigester-Hexan liefert 0.65 g (53%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.65 – 1.82 (m, 3H), 2.13 – 2.25 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 3.04 (td, 1H), 3.38 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.07 (br. s, 1H).

8-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 8-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.43 mmol) mit Lawessons Reagenz (470 mg, 1.16 mmol) zu 100 mg (94%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO):δ = 1.51 – 1.78 (m, 3H), 2.09 – 2.28 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 12.62 (br. s, 1H).

4-Amino-8-nitro-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

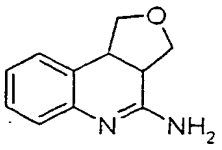
Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 8-Nitro-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (100 mg, 0.40 mmol) mit 7N methanolischer Ammoniaklösung (15 mL) zu 70 mg (76%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.49 – 1.68 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.01 – 2.28 (m, 2H), 2.75 (q, 1H), 3.32 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.46 (br., 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 7

4-Amino-2-oxa-2.3.3a.9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-2,5-dihydrofuran-4-carbonsäure-methylester

Eine Lösung von Tetrahydrofuran-3-on-4-carbonsäure-methylester (P. Dowd, S.-C. Choi, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4847) (2.88 g, 20 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wird bei –78 °C mit Diisopropyl(ethyl)amin (3.96 mL, 23.2 mmol) versetzt. Nach 10 min wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.88 mL, 23.2 mmol) langsam dazugetropft. Der Ansatz wird auf Raumtemp. erwärmt, 2 h gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 3.62 g (66%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.85 (s, 3H), 4.80 (t, .2H), 4.92 (t, 2H).

2-Oxa-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

2-(Pivaloylamino)phenylboronsäure (F. Guiller, F. Nivoliers, A. Godard, F. Marsais, G. Quéguiner, M.A. Siddiqui, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292) (0.66 g, 3.0 mmol), 3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-2,5-dihydrofuran-4-carbonsäure-methylester (0.69 g, 2.5 mmol), Tetrakis(triphenylposphin)palladium (69 mg, 0.06 mmol) und eine 2M wäßrige Na_2CO_3-Lösung (1.26 mL, 2.52 mmol) werden in DME (40 mL) 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester-Hexan liefert 0.65 g (87%) 4-(2-(Pivaloylamino)phenyl)-2,5-dihydrofuran-3-carbonsäure-methylester (Fp. 105 – 6°C). 0.59 g (1.94 mmol) davon werden in konz. Salzsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen und mit Essigester und Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen wird der Rückstand zwei weitere Stunden mit konz. HCl erhitzt und wie beschrieben aufgearbeitet: 0.22 g (58%) Produkt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 4.98 (t, 2H), 5.31 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 11.78 (br., 1H).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

2-Oxa-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 2-Oxa-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (0.22 g, 1.17 mmol) in Methanol (24 mL) wird mit Magnesium (0.28 g, 11.7 mmol) und Essigsäure (0.02 mL) versetzt. Nach 6 h wird eine weitereProtion Magnesium (0.28 g, 11.7 mmol) dazugegeben und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird über ein Glasfilter mit Essigester und Methanol als Eluenten filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Methanol gereinigt: 31 mg (14%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.26 (ddd, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.65 (q, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.79 (br., 1H).

2-Oxa-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 2-Oxa-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (53 mg, 0.28 mmol) mit Lawessons Reagenz (121 mg, 0.30 mmol) zu 31 mg (54%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.65 (m, 2H), 3.70 (t, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.50 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.21 – 7.31 (m, 2H), 9.50 (br., 1H).

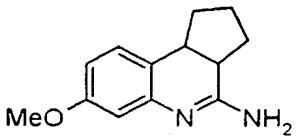
4-Amino-2-oxa-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Wie für Beispiel 4 beschrieben, wird 2-Oxa-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (26 mg, 0.13 mmol) mit 7 N methanolischer Ammoniaklösung (10 mL) zu 23 mg (97%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 3.31 (m, 1H), 3.58 – 3.75 (m, 3H), 4.18 – 4.26 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.40 (br., 2H);
MS (EI) m/e = 188 (M^+).

Beispiel 8

4-Amino-7-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



7-Methoxy-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 3-Methoxyphenylisocyanat (25.0 g, 168 mmol) in Chloroform (110 mL) wird mit 1-Morpholino-1-cyclopenten (25.3 mL, 168 mmol) versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 34.8 g (87%) Cyclopentanon-2-carbonsäure-(3-methoxyphenyl)amid: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ =1.80 – 2.55 (m, 6H), 3.18 (t, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.68 (dd, 1H), 7.04 (ddd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 8.76 (br. s, 1H). Das Amid (11.6 g, 50 mmol) wird in konz. Schwefelsäure (40 mL) 30 min bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt: 2.43 g (23%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.08 (pent, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 11.47 (br. s, 1H).

7-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

7-Methoxy-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (400 mg, 1.86 mmol) und Magnesium (452 mg, 18.6 mmol) werden analog zu Beispiel 7 in 180 mg (45%) Produkt umgewandelt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57 – 1.78 (m, 3H), 2.00 – 2.18 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 3.22 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.32 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.19 (br. s, 1H).

7-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 7-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (180 mg, 0.83 mmol) mit Lawessons Reagenz (370 mg, 0.91 mmol) zu 150 mg (78%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.6o – 1.76 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.04 – 2.21 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 9.79 (br. s, 1H).

4-Amino-7-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

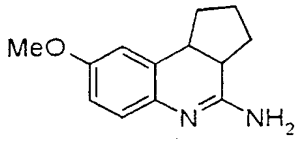
Analog zu Beispiel 4 wird 7-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (150 mg, 0.64 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (25 mL) zu 110 mg (79%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 – 1.76 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.10 – 3.27 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.56 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.99 (d, 1H); MS (EI) m/e = 216 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 9

4-Amino-8-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Methoxy-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

7.10 g Cyclopentanon-2-carbonsäure-(4-methoxyphenyl)amid (G. Jäger, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 137) wird in konz. Schwefelsäure (20 mL) 30 min bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt: 0.78 g (12%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.12 (pent, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 11.42 (br. s, 1H).

8-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

8-Methoxy-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (0.78g, 3.6 mmol) und Magnesium (2.5 g, 103 mmol) werden analog zu Beispiel 7 zu 80 mg (10%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.59 – 1.79 (m, 3H), 2.03 – 2.48 (m, 3H), 2.94 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.67 – 6.78 (m, 3H), 8.13 (br. s, 1H).

8-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 8-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (80 mg, 0.37 mmol) mit Lawessons Reagenz (404 mg, 1.0 mmol) zu 61 mg (71%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.62 – 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.11 – 2.39 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 9.84 (br. s, 1H).

4-Amino-8-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

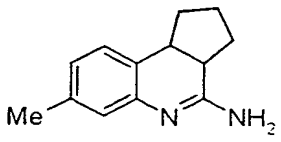
Analog zu Beispiel 4 wird 8-Methoxy-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (54 mg, 0.23 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung zu 23 mg (46%) Produkt umgesetzt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

^{1}H-NMR ([D$_6$]-DMSO): δ = 1.44 – 1.62 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.98 – 2.15 (m, 2H), 2.66 (q, 1H), 3.19 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.62 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.74 (br., 2H), 6.78 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 216 (M^+).

Beispiel 10

4-Amino-7-methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



7-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

7-Methyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (R.J. Brown, F.W.S. Carver, B.L. Hollingsworth, *J. Chem Soc.* **1961**, 4295) (800 mg, 4.0 mmol) und Magnesium (975 mg, 40 mmol) werden analog zu Beispiel 7 in 500 mg (62%) Produkt umgewandelt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.59 – 1.79 (m, 3H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.95 (td, 1H), 3.25 (q, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.39 (br. s, 1H).

7-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 7-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (200 mg, 1.0 mmol) mit Lawessons Reagenz (425 mg, 1.1 mmol) zu 230 mg Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 – 1.75 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.07 – 2.34 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 9.98 (br. s, 1H).

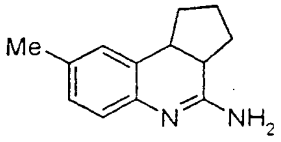
4-Amino-7-methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

In Anlehnung an Beispiel 4 wird 7-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (230 mg, 1.05 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (25 mL) zu 210 mg (99%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 – 1.78 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.03 – 2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.05 (q, 1H), 3.24 (q, 1H), 6.17 (br., 2H), 6.81 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.00 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 200 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 11

4-Amino-8-methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

8-Methyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (R.J. Brown, F.W.S. Carver, B.L. Hollingsworth, *J. Chem Soc.* **1961**, 4295) (1.20 g, 6.0 mmol) und Magnesium (1.46 g, 60 mmol) werden analog zu Beispiel 7 in 0.48 g (40%) Produkt umgewandelt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.48 – 1.80 (m, 3H), 2.03 – 2.18 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.94 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.44 (br. s, 1H).

8-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 8-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (200 mg, 1.0 mmol) mit Lawessons Reagenz (425 mg, 1.1 mmol) zu 210 mg (97%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.62 – 1.75 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.07 – 2.38 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 9.87 (br. s, 1H).

4-Amino-8-methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

In Anlehnung an Beispiel 4 wird 8-Methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (200 mg, 0.92 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 190 mg (99%) Produkt umgesetzt.

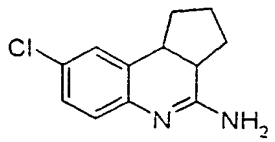
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 – 1.78 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.07 – 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.11 (q, 1H), 3.22 (q, 1H), 6.27 (br., 2H), 6.87 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.02 (d, 1H);

MS (EI) m/e = 200 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 12

4-Amino-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.12 g, 6.0 mmol) und *N*-Chlorsuccinimid (0.80 g, 6.0 mmol) in DMF (60 mL) wird 48 h auf 100 °C erwärmt, auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 10 proz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester-Hexan gereinigt: 0.55 g (84%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 – 1.82 (m, 3H), 2.05 – 2.22 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 3.25 (q, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 8.89 (br. s, 1H).

8-Chlor-4-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Eine Lösung von 8-Chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (200 mg, 0.9 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat (134 mg, 0.9 mmol) 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0.13 mL, 0.9 mmol) wird der Ansatz eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2, 40 proz. feucht) mit Essigester-Hexan gereinigt: 180 mg (85%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57 – 1.78 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.07 – 2.23 (m, 2H), 2.84 (ddd, 1H), 3.28 (q, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.07 – 7.18 (m, 3H).

4-Amino-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Eine Suspension vom 8-Chlor-4-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin (180 mg, 0.76 mmol) und Ammoniumchlorid (200 mg, 3.81 mmol) in Ethanol (15 mL) wird 8 h unter Rückfluß erhitzt und 3 Tage bei Raumtemp. belassen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol gereinigt: 50 mg (30%) Produkt.

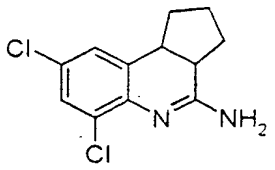
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.48 – 1.77 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.13 – 2.28 (m, 2H), 3.21 (q, 1H), 3.47 (q, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 9.63 (br., 2H);

MS (EI) m/e = 220 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 13

4-Amino-6,8-dichlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



6,8-Dichlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (300 mg, 1.6 mmol) in DMF (20 mL) wird mit *N*-Chlorsuccinimid (641 mg, 4.8 mmol) versetzt und 24 h bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 10 proz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester-Hexan gereinigt: 350 mg (85%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.55 – 1.84 (m, 3H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.97 (td, 1H), 3.25 (q, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.77 (br. s, 1H).

6,8-Dichlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

6,8-Dichlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.39 mmol) wird mit Lawessons Reagenz (412 mg, 1.02 mmol) 2 h in THF (20 mL) erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 100 mg (94%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.67 – 1.79 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.25 – 2.38 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 9.57 (br. s, 1H).

4-Amino-6,8-dichlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

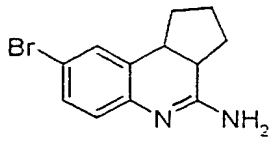
Analog zu Beispiel 4 wird 6,8-Dichlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (100 mg, 0.37 mmol) mit 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 70 mg (74%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.46 – 1.68 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.00 – 2.16 (m, 2H), 2.69 (q, 1H), 3.23 (q, 1H), 6.88 (br., 2H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 254 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 14

4-Amino-8-brom-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (374 mg, 2.0 mmol) in DMF (10 mL) wird mit *N*-Bromsuccinimid (356 mg, 2.0 mmol) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. wird der Ansatz 15 min auf 100 °C erwärmt, mit Wasser verdünnt und mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester-Hexan gereinigt: 470 mg (88%) Produkt.

Fp. 170 – 2 °C.

8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.38 mmol) wird mit Lawessons Reagenz (404 mg, 1.0 mmol) 5 h in THF (20 mL) erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 82 mg (76%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-[D_6]-DMSO): δ = 1.49 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.90 – 2.16 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 11.58 (br. s, 1H).

4-Amino-8-brom-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Analog zu Beispiel 4 wird 8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (76 mg, 0.30 mmol) mit 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 67 mg (84%) Produkt umgesetzt.

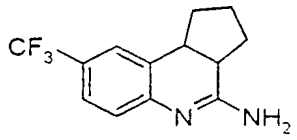
Fp. 171 – 3 °C;

MS (EI) m/e = 264/266 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 15

4-Amino-8-(trifluormethyl)-2.3.3a.9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



Pivalinsäure-(4-trifluormethyl)anilid

Eine Lösung von 4-(Trifluormethyl)anilin (6.3 mL, 50 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wird mit 4-(Dimethylamino)pyridin (30 mg), Pyridin (12 mL, 150 mmol) und vorsichtig mit Pivaloylchlorid (9.2 mL, 75 mmol) versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 4 h bei Raumtemp. gerührt, bevor Wasser (50 mL) dazugegeben wird. Nach 45 min wird der Ansatz mit Methyl-*tert*-butylether (300 mL) verdünnt, mit 10 proz. Schwefelsäure (2 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert: 12.09 g (99%) Produkt.
Fp. 157 – 8 °C.

1-(Trifluormethylsulfonyloxy)cyclopent-1-en-2-carbonsäure-ethylester

Eine Lösung von Cyclopentanon-2-carbonsäure-ethylester (7.2 mL, 50 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wird bei –70 °C mit Triethylamin (7.6 mL, 55 mmol) versetzt. Nach 10 min wird Trifluormethansulfonsäureanhydrid (8.2 mL, 50 mmol) langsam dazugetropft. Der Ansatz wird 5 h unter Erwärmung auf Raumtemp.gerührt, mit Methyl-*tert*-butylether verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 12.53 g (87%) Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.33 (t, 3H), 2.03 (pent, 1H), 2.74 (m, 4H), 4.28 (q, 2H).

8-(Trifluormethyl)-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von Pivalinsäure-(4-trifluormethyl)anilid (3.68 g, 15 mmol) in THF (50 mL) wird bei 0 °C mit 1.6 M *n*-BuLi in Hexan (28.2 mL, 45 mmol) behandelt. Nach 4 h Rühren bei 0 °C wird Borsäure-trimethylorthoester (5.1 mL, 45 mmol) dazugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt, mt 10 proz. Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand (4.01 g) wird mit 1-(Trifluormethylsulfonyloxy)cyclopent-1-en-2-carbonsäure-

ethylester (2.3 g, 7.8 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.2 g, 0.18 mmol) und 1 M wäßriger Na_2CO_3 (7.8 mL, 7.8 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (60 mL) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methyl-*tert*-butylether (300 mL) verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methyl-*tert*-butylether-Hexan liefert 4.7 g (82%) 2-[2-(Pivaloylamino)-5-(trifluormethyl)phenyl]-cyclopent-1-en-1-carbonsäure-ethylester (ausgewählte ^{1}H-NMR-Daten ($CDCl_3$): δ = 1.06 (t, 3H), 2.07 (pent 2H), 2.79 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.05 (q, 2H)). Davon werden 2.0 g (5.2 mmol) in konz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und filtriert. Der Filterrückstand wird mit Wasser gewaschen: 1.08 g (82%) Produkt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 2.14 (pent, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.89 (br. s, 1H).

8-(Trifluormethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Analog zu Beispiel 7 wird 8-(Trifluormethyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.08 g, 4.3 mmol) mit Magnesium (2.24 g, 92 mmol) zu 0.55 g (50%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.58 – 1.81 (m, 3H), 2.06 – 2.22 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.99 (td, 1H), 3.31 (q, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.87 (br. s, 1H).

8-(Trifluormethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 8-(Trifluormethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (0.15 g, 0.6 mmol) mit Lawessons Reagenz (0.49 g, 1.2 mmol) zu 0.10 g (61%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.66 – 1.81 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.13 – 2.42 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 9.73 (br. s, 1H).

4-Amino-8-(trifluormethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Analog zu Beispiel 4 wird 8-(Trifluormethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (93 mg, 0.34 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 66 mg (76%) Produkt umgesetzt.

Fp. 163 – 5 °C;

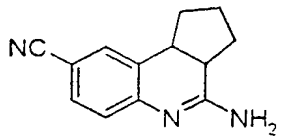
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.63 – 2.01 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.81 (q, 1H), 3.35 (q, 1H), 5.12 (br., 2H), 7.07 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (d, 1H);

MS (EI) m/e = 254 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 16

4-Amino-8-cyano-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Cyano-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (230 mg, 0.86 mmol) in DMF (20 mL) wird mit Kupfer(I)cyanid (77 mg, 0.86 mmol) versetzt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt, mit ges. NH_4Cl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Reinigung an Kieselgel mit Essigester-Hexan liefert 70 mg (38%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57 – 1.82 (m, 3H), 2.09 – 2.25 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.01 (td, 1H), 3.30 (q, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 9.14 (br. s, 1H).

8-Cyano-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

8-Cyano-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (70 mg, 0.33 mmol) wird mit Lawessons Reagenz (146 mg, 0.36 mmol) 2 h in DME (20 mL) auf 80 °C erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 50 mg (66%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.64 – 1.79 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 2.13 – 2.42 (m, 3H), 3.33 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 9.80 (br. s, 1H).

4-Amino-8-cyano-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Analog zu Beispiel 4 wird 8-Cyano-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (40 mg, 0.18 mmol) mit 7 N methanolischer Ammoniaklösung (10 mL) zu 30 mg (81%) Produkt umgesetzt.

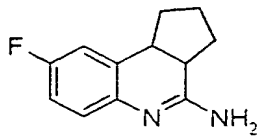
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.43 – 1.67 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.01 – 2.19 (m, 2H), 2.73 (q, 1H), 3.26 (q, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.20 (br., 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (s, 1H);

MS (EI) m/e = 211 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 17

4-Amino-8-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



8-Fluor-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 4-Fluorphenylisocyanat (5.0 g, 36.5 mmol) in Chloroform (25 mL) wird mit 1-Morpholino-1-cyclopenten (5.5 mL, 36.5 mmol) versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2) mit Essigester-Hexan gereinigt: 7.6 g (94%) Cyclopentanon-2-carbonsäure-(4-fluorphenyl)amid, 1H-NMR (DSC842). Das Amid wird in konz. Schwefelsäure (30 mL) 30 min bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und filtriert. Der Filterrückstand wird aus Ethanol umkristallisiert: 2.02 g (29%) Produkt.

Fp. 287 °C.

8-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

8-Fluor-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.0 g, 4.9 mmol) und Magnesium (1.2 g, 49.2 mmol) werden analog zu Beispiel 7 zu 280 mg (28%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 – 1.80 (m, 3H), 2.05 – 2.20 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.94 (td, 1H), 3.25 (q, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.87 (td, 1H), 6.93 (dd, 1H), 8.69 (br. s, 1H).

8-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 8-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (280 mg, 1.36 mmol) mit Lawessons Reagenz (608 mg, 1.5 mmol) zu 240 mg (80%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.59 – 1.77 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.10 – 2.25 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 6.82 – 6.92 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 10.08 (br. s, 1H).

4-Amino-8-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

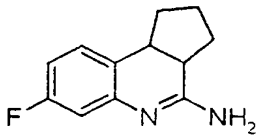
Analog zu Beispiel 4 wird 8-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (240 mg, 1.08 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (30 mL) zu 210 mg (95%) Produkt umgesetzt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

^{1}H-NMR ([D$_6$]-DMSO): δ = 1.47 – 1.70 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.07 – 2.21 (m, 2H), 2.94 (q, 1H), 3.30 (br., 2H), 3.36 (q, 1H), 6.92 – 7.01 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H);
MS (EI) m/e = 204 (M$^+$).

Beispiel 18

4-Amino-7-fluor-2.3.3a.9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



7-Fluor-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Analog Beispiel 17 wird aus 3-Fluorphenylisocyanat (5.0 g, 36.5 mmol) und 1-Morpholino-1-cyclopenten (5.5 mL, 36.5 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäure-(3-fluorphenyl)amid (6.75 g, 84%), 1H-NMR (DSC841) hergestellt. Das Amid wird in konz. Schwefelsäure (30 mL) 30 min bei 100 °C gerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und filtriert. Der Filterrückstand wird aus Ethanol umkristallisiert: 5.14 g (83%) Produkt.
Fp. 283 °C.

7-Fluor-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

7-Fluor-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.0 g, 4.9 mmol) und Magnesium (1.2 g, 49.2 mmol) werden analog zu Beispiel 7 zu 170 mg (17%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.56 – 1.82 (m, 3H), 2.02 – 2.19 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.24 (q, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.70 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 8.60 (br. s, 1H).

7-Fluor-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 7-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (170 mg, 0.83 mmol) mit Lawessons Reagenz (370 mg, 0.91 mmol) zu 170 mg (93%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.63 – 1.77 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.08 – 2.40 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.82 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 9.76 (br. s, 1H).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

4-Amino-7-fluor-2.3.3a.9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin.

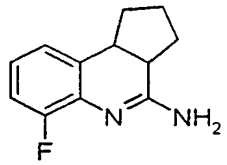
Analog zu Beispiel 4 wird 7-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (170 mg, 0.77 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 160 mg (99%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D$_6$]-DMSO): δ = 1.43 – 1.72 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.07 – 2.21 (m, 2H), 2.96 (q, 1H), 3.30 (br., 2H), 3.32 (q, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.24 (t, 1H);

MS (EI) m/e = 204 (M^+).

Beispiel 19

4-Amino-6-fluor-2.3.3a.9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



Pivalinsäure-2-fluoranilid

Eine Lösung von 2-Fluoranilin (4.8 mL, 50 mmol) in Dichlormethan (200 mL) wird mit Pyridin (12 mL, 150 mmol) und vorsichtig mit Pivaloylchlorid (9.2 mL, 75 mmol) versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird der Ansatz noch 1 h bei Raumtemp. gerührt, mit Methyl-*tert*-butylether verdünnt, mit 10 proz. Salzsäure und ges. NaCl gewaschen gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert: 4.86 g (50%) Produkt.

Fp. 77 – 8 °C.

6-Fluor-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von Pivalinsäure-2-fluoranilid (3.68 g, 15 mmol) in THF (50 mL) wird bei 0 °C mit 1.6 M *n*-BuLi in Hexan (28.2 mL, 45 mmol) behandelt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wird Borsäure-trimethylorthoester (5.1 mL, 45 mmol) dazugegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt, mit 10 proz. Schwefelsäure angesäuert (pH 3) und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird mit 1-(Trifluormethylsulfonyloxy)cyclopent-1-en-2-carbonsäure-ethylester (3.75 g, 13.0 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.35 g, 0.3 mmol) und 1 M wäßriger Na_2CO_3 (13.0 mL, 13.0 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

(100 mL) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methyl-*tert*-butylether (300 mL) verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methyl-*tert*-butylether-Hexan liefert 4.7 g (82%) 2-[2-(Pivaloylamino)-3-fluorphenyl]-cyclopent-1-en-1-carbonsäure-ethylester, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.21 (t, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.98 (pent, 2H), 2.80 (m, 4H), 4.12 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.58 (br. s, 1H). Davon wird 1.0 g (3.0 mmol) in konz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und filtriert: 494 mg (80%) Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.23 (pent, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 7.10 – 7.33 (m, 3H), 9.14 (br. s, 1H).

6-Fluor-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Analog zu Beispiel 7 wird 6-Fluor-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (494 mg, 2.4 mmol) mit Magnesium (1.22 g, 50.0 mmol) zu 280 mg (56%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.58 – 1.81 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.31 (q, 1H), 6.91 – 7.07 (m, 3H), 7.67 (br. s, 1H).

6-Fluor-1.2.3.3a,5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

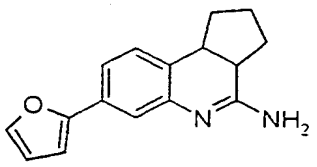
Eine Lösung von 6-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.48 mmol) und Lawessons Reagenz (512 mg, 1.26 mmol) in THF (20 mL) wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstands mit Essigester-Hexan liefert 100 mg (93%) Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.62 – 1.80 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.12 – 2.40 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 6.92 – 7.06 (m, 3H), 9.46 (br. s, 1H).

4-Amino-6-fluor-2.3.3a.9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

Analog zu Beispiel 4 wird 6-Fluor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (100 mg, 0.45 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (15 mL) zu 59 mg (64%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.45 – 1.71 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.01 – 2.17 (m, 2H), 2.68 (q, 1H), 3.22 (q, 1H), 6.53 – 6.97 (m, 5H);
MS (EI) m/e = 204 (M^+).

Beispiel 20

4-Amino-7-(2-furanyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Zu einer Lösung von 3-Bromphenylisocyanat (20.0 g, 101 mmol) in Chloroform (100 mL) wird vorsichtig 1-Morpholino-1-cyclopenten (15.2 mL, 101 mmol) getropft. Der Ansatz wird 15 min unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan – Essigester lieferte 25.0 g (88.6 mmol) Cyclopentan-2-on-1-carbonsäure-(3-bromphenyl)amid. Diese werden mit werden mit konz. Schwefelsäure (83 mL) versetzt und 30 min bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der Ansatz auf 600 g Eis gegossen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert: 17.0 g Produkt.

^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO): δ = 2.11 (pent, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 11.68 (s, 1H).

7-(2-Furanyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Suspension von 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.32 g, 5.0 mmol) in Toluol (200 mL) wird mit 2-(Tributylstannyl)furan (1.7 ml, 5.5 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.29 g, 0.25 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird entgast, mit Stickstoff belüftet, 15 h bei Raumtemp. gerührt und 4.5 h auf 110°C erhitzt. Der Ansatz wird mit Kieselgel versetzt und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.33 g Produkt.

^{1}H-NMR ([D$_6$]DMSO/CDCl$_3$): δ = 2.00 (pent, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 11.09 (br.s, 1H).

7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 7-(2-Furanyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.32 g, 5.3 mmol) in Methanol (300 mL) wird mit Magnesium (2.58 g, 10.6 mmol) und Essigsäure (0.06 mL) versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird eine weitere Portion Magnesium (1.29 g, 5.3 mmol) dazugegeben. Der Ansatz

ENSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

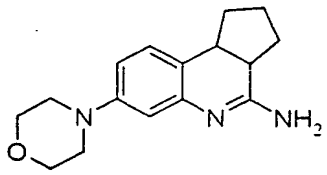
wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 10 proz. Salzsäure (500 mL) behandelt und mit Essigester (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.49 g Produkt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 – 1.80 (m, 3H), 2.05 – 2.20 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.04 (br.s, 1H).

7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion
Analog zu Beispiel 4 wird 7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.39 mmol) mit Lawessons Reagenz (404 mg, 1.0 mmol) zu 103 mg (98%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.63 – 1.77 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.09 – 2.41 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.86 (br.s, 1H).

4-Amino-7-(2-furanyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
Analog zu Beispiel 4 wird 7-(2-Furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (95 mg, 0.35 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (30 mL) zu 72 mg (82%) Produkt umgesetzt.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.58 – 1.85 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.07 – 2.33 (m, 2H), 2.91 (q, 1H), 3.32 (q, 1H), 4.61 (br., 2H), 6.43 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H);
MS (EI): m/e = 252 (M^+)

Beispiel 21

4-Amino-7-(4-morpholinyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on
Eine Lösung von 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (2.6 mL, 12.5 mmol) in Toluol (100 mL) wird bei 0 °C mit 1.6 M *n*-BuLi in Hexan (7.5 mL, 12.0 mmol) versetzt und 15 min bei 0 °C gerührt. 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-

on (1.34 g, 5.0 mmol), Morpholin (0.65 mL, 7.5 mmol), Palladiumdichlorid (44 mg, 0.25 mmol) und Tri-o-tolylphosphin (152 mg, 0.5 mmol) werden dazugegegeben. Der Ansatz wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, mit Essigester verdünnt, mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol liefert 1.17 g Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.19 (pent, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.27 (dd, 4H), 3.89 (dd, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 11.04 (br.s, 1H).

7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Analog zu Beispiel 7 wird 7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (1.17 g, 4.3 mmol) mit Magnesium (2.16 g, 86.6 mmol) in 660 mg (56%) Produkt umgewandelt.

Fp. 210 –12 °C.

7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (100 mg, 0.37 mmol) mit Lawessons Reagenz (164 mg, 0.41 mmol) zu 90 mg (84%) Produkt umgesetzt.

Fp. 182 °C.

4-Amino-7-(4-morpholinyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

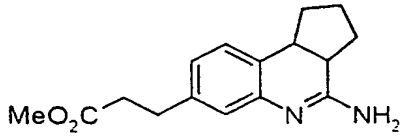
Analog zu Beispiel 4 wird 7-(4-Morpholinyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (80 mg, 0.28 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (15 mL) zu 40 mg (53%) Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ([D_5]-Pyridin): δ = 1.43 – 1.61 (m, 2H), 1.87 (dq, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.08 (dtd, 1H), 2.83 (q, 1H), 3.12 (dd, 4H), 3.26 (q, 1H), 3.76 (dd, 4H), 4.87 (br., 2H), 6.72 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.17 (d, 1H);

MS (EI): m/e = 271 (M^+)

Beispiel 22

4-Amino-7-(methoxycarbonylethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

7-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Suspension von 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (528 mg, 2.0 mmol), Acrylsäure-methylester (0.36 mL, 4.0 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (116 mg, 0.1 mmol) und Triethylamin (0.56 mL, 4.0 mmol) in DMF (25 mL) wird 3 h bei 120 °C gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol liefert 550 mg (99%) Produkt.

^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 2.12 (pent, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 11.19 (br.s, 1H).

7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 7-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (550 mg 2.0 mmol) in Methanol-THF 3:1 (130 mL) wird mit Magnesium (972 mg, 40.0 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Glasfaser filtriert, der Filterrückstand mit Dichlormethan-Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate i. Vak. eingeengt. Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 120 mg (22%) Produkt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.57 – 1.77 (m, 3H), 2.02 – 2.18 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.94 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 8.11 (br.s, 1H).

7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Analog zu Beispiel 4 wird 7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (120 mg, 0.44 mmol) mit Lawessons Reagenz (195 mg, 0.48 mmol) zu 150 mg Produkt umgesetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.60 - 1.75 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.08 – 2.23 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 9.80 (br.s, 1H).

4-Amino-7-(methoxycarbonylethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

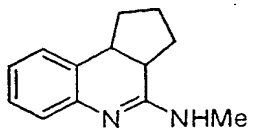
Analog zu Beispiel 4 wird 7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (150 mg, 0.52 mmol) in 7 N methanolischer Ammoniaklösung (20 mL) zu 40 mg (28%) Produkt umgesetzt.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.61 – 1.80 (m, 3H), 1.92 (sept, 1H), 2.08 – 2.23 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.85 (q, 1H), 2.89 (t, 2H), 3.27 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.87 (br., 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.06 (d, 1H);
MS (EI): m/e = 272 (M^+)

Beispiel 23

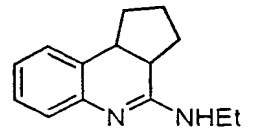
4-Methylamino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (90 mg, 0.44 mmol) wird in 2 M methanolischer Methylaminlösung (15 mL) 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol gereinigt: 90 mg (99%).
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.42 – 1.69 (m, 3H), 1.92 – 2.17 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.17 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 200 (M^+).

Beispiel 24

4-Ethylamino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin



1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (90 mg, 0.44 mmol) wird in 2 M methanolischer Ethylaminlösung (15 mL) 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol gereinigt: 60 mg (64%).
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.17 (t, 3H), 1.42 – 1.67 (m, 3H), 1.92 – 2.15 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.16 (d, 1H);
MS (EI) m/e = 214 (M^+).

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Beispiel 25

4-Hydroxyamino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin bzw. 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-oxim

Eine Suspension von 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion (50 mg, 0.25 mmol), Hydroxylammoniumsulfat (404 mg, 2.5 mmol) und Triethylamin (0.38 mL, 2.7 mmol) in Ethanol-THF 2:1 (15 mL) wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt.
^{1}H-NMR ([D_6]-DMSO): δ = 1.51 – 1.77 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.95 – 2.08 (m, 2H), 2.81 (q, 1H), 3.15 (q, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.60 (br., 1H), 9.51 (br., 1H).

Analog werden erhalten:

4-Amino-7-hydroxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-phenoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4,7-Diamino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
7-Acetamido-4-amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-(2-phenylethenyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-(2-phenylethinyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
7-Acetyl-4-amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-7-carbonsäure-methylester
4-Amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-7-carbonsäure-ethylester
4-Amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin-7-carbonsäureamid
4-Amino-7-cyano-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-trifluormethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-brom-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-methylthio-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

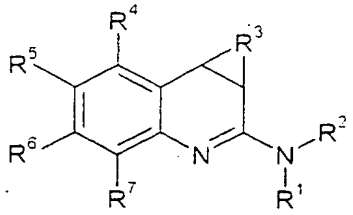
BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

4-Amino-6-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-8-methoxy-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-2-thia-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-2-methyl-2-aza-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-n-Propylamino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-6,7-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
4-Amino-8-chlor-6,7-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

Patentansprüche

1.) Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und physiologisch verträglichen Salze



(I)

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander bedeuten

a) Wasserstoff,

b) C_{1-6}-Alkyl,

c) OR^8,

d) NR^8R^9,

e) CN,

f) Acyl,

g) CO_2R^{10},

h) $CONR^8R^9$,

i) $CSNR^8R^9$,

R^3 bedeutet

einen gesättigten oder ungesättigten C_{1-5}-Alkylenrest, der 1- bis 4-fach mit OR^{11}, $NR^{12}R^{13}$ oder C_{1-4}-Alkyl substituiert sein kann oder bei dem 1 oder 2 CH_2-Gruppen durch O, $S(O)_n$, NR^{14}, =N- oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann,

R^4, R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander bedeuten

a) Wasserstoff,

b) Halogen,

c) $S(O)_nR^{16}$,

d) OR^{16},

e) $COOR^{16}$,

f) COR^{16},

g) $CONR^{16}R^{17}$,

h) $CSNR^{16}R^{17}$,

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

i) $C(NR^{18})NR^{16}R^{17}$,
j) $NR^{16}R^{19}$,
k) C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, OR^{16}, SR^{16}, $COOR^{16}$, Phenyl, 5-6-gliedrigem Heteroaryl mit 1-4 N-, S- oder O-Atomen oder C_{3-7}-Cycloalkyl,
l) C_{3-7}-Cycloalkyl,
m) C_{2-6}-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
n) C_{2-6}-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
o) C_{6-10}-Aryl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, CN, C_{1-4}-Alkyl, SR^{16} oder OR^{16},
p) 5-6-gliedriges Hetaryl mit 1 bis 4 N-, O- oder S-Atomen, das einen ankondensierten Benzolring enhalten und substituiert sein kann mit Halogen, NO_2, Cyano, $-OR^{16}$, SR^{16}, C_{1-4}-Alkyl, CF_3 oder $NR^{16}R^{17}$
q) CN,
r) NO_2,
s) CF_3,
t) OCF_3,

R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{16}, R^{18}, R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander bedeuten
a) Wasserstoff,
b) C_{1-6}-Alkyl,
c) C_{6-10}-Aryl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen oder C_{1-4}-Alkyl

R^{20} bedeutet
a)C_{1-6}-Alkyl,
b) C_{6-10}-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen oder C_{1-4}-Alkyl,

R^{12}, R^{13}, R^{14} und R^{19} unabhängig voneinander bedeuten
a) Wasserstoff,
b) C_{1-6}-Alkyl,
b) COR^{20},
c) CO_2R^{21},
d) $CONR^{21}R^{22}$,
e) $CSNR^{21}R^{22}$,

R^{17} bedeutet
a) Wasserstoff,

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

b) C_{1-6}-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit Halogenen, Amino-, Hydroxy- oder Sulfhydrylgruppen,
c) C_{6-10}-Aryl,

n bedeutet 0,1,2 und

R^{16}, R^{19} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit C_{1-4}-Alkyl oder mit einem gegebenenfalls halogenierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoyl-Rest.

2.)Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-6}-Alkyl oder Hydroxy bedeuten.

3.) Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, worin R^3 Alkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, bei dem eine CH_2-Gruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann.

4.)Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, worin R^4, R^5, R^6 und R^7 unabhängig voneinander
a) Wasserstoff,
b) Halogen,
c) SR^{16},
d) OR^{16},
e) $COOR^{16}$,
f) COR^{16},
g) $CONR^{16}R^{17}$,
h) $NR^{16}R^{19}$,
i) C_{1-6}-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, $COOR^{16}$ oder Phenyl,
j) C_{2-6}-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
k) C_{2-6}-Alkinyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder Halogen,
l) Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, CN, C_{1-4}-Alkyl, SR^{16} oder OR^{16},
m) 5-6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 N-, O- oder S-Atomen, das mit Halogen, NO_2, Cyano, C_{1-4}-Alkyl oder CF_3 substituiert sein kann,
n) CN,
o) NO_2,

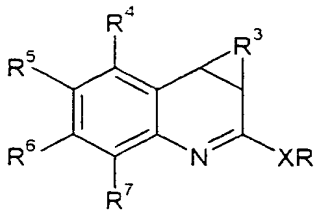
BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

p) CF_3,
q) OCF_3 bedeuten.

5.) 4-Amino-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin
6-Amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydrophenanthridin
6-Amino--2,3,4,5,5a,11b-hexahydro-1H-cyclohepta[c]chinolin
nach Anspruch 1-5.

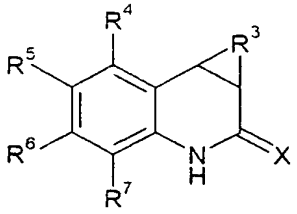
6.) Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 5.

7.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz



(IIa)

oder



(IIb)

worin R^3 bis R^7 die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl und X Sauerstoff oder Schwefel ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umsetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

8.) Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch NOS-Synthasen ausgelöst werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

[redacted] International Application No
[redacted]/DE 99/00382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D221/16 A61K31/435 C07D221/12 C07D491/04 C07D405/04
//C07D491:04,307:00,221:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 9, 31 August 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 90201c, NAGARAJAN, KUPPUSWAMY ET AL.: "Condensed heterotricyclics: synthesis of pyrazolo(3,4,-c)quinoline derivatives." XP002106699 see abstract & INDIAN J. CHEM., SECT. B, vol. 31B(6), - 1992 pages 316-321, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS CA117:90201c, XP002106700 compounds with RN142598-49-0 and -46-7 --- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June 1999	05/07/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

[redacted] onal Application No
[redacted]T/DE 99/00382

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 14844 A (MERCK & CO.,INC.) 23 May 1996 * Page 1, 82-84 * ---	1,8
A	WO 95 11231 A (G.D.SEARLE & CO.) 27 April 1995 see claims ---	1,8
A	WO 97 16430 A (MERCK & CO.,INC.) 9 May 1997 see claims -----	1,8

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

[redacted]ation on patent family members

[redacted]nal Application No
[redacted]/DE 99/00382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614844 A	23-05-1996	US 5629322 A	13-05-1997
		AU 702415 B	18-02-1999
		AU 4462496 A	06-06-1996
		EP 0789571 A	20-08-1997
		JP 10509150 T	08-09-1997
WO 9511231 A	27-04-1995	AT 177078 T	15-03-1999
		AU 688811 B	19-03-1998
		AU 8081194 A	08-05-1995
		CA 2173468 A	27-04-1995
		CN 1137268 A	04-12-1996
		DE 69416848 D	08-04-1999
		EP 0724570 A	07-08-1996
		EP 0897912 A	24-02-1999
		JP 9504028 T	22-04-1997
		NO 961403 A	09-04-1996
		US 5854234 A	29-12-1998
WO 9716430 A	09-05-1997	AU 700078 B	17-12-1998
		AU 7528796 A	22-05-1997
		EP 0861238 A	02-09-1998
		JP 11501327 T	02-02-1999

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

onales Aktenzeichen
T/DE 99/00382

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D221/16 A61K31/435 C07D221/12 C07D491/04 C07D405/04
//C07D491:04,307:00,221:00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie³	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 9, 31. August 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 90201c, NAGARAJAN, KUPPUSWAMY ET AL.: "Condensed heterotricyclics: synthesis of pyrazolo(3,4,-c)quinoline derivatives." XP002106699 siehe Zusammenfassung & INDIAN J. CHEM., SECT. B, Bd. 31B(6), - 1992 Seiten 316-321, -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS CA117:90201c, XP002106700 compounds with RN142598-49-0 and -46-7 --- -/--	1

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Juni 1999	05/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 14844 A (MERCK & CO.,INC.) 23. Mai 1996 * Seite 1, 82-84 *	1,8
A	WO 95 11231 A (G.D.SEARLE & CO.) 27. April 1995 siehe Ansprüche	1,8
A	WO 97 16430 A (MERCK & CO.,INC.) 9. Mai 1997 siehe Ansprüche	1,8

1

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nales Aktenzeichen
CT/DE 99/00382

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9614844	A	23-05-1996	US	5629322 A	13-05-1997
			AU	702415 B	18-02-1999
			AU	4462496 A	06-06-1996
			EP	0789571 A	20-08-1997
			JP	10509150 T	08-09-1997
WO 9511231	A	27-04-1995	AT	177078 T	15-03-1999
			AU	688811 B	19-03-1998
			AU	8081194 A	08-05-1995
			CA	2173468 A	27-04-1995
			CN	1137268 A	04-12-1996
			DE	69416848 D	08-04-1999
			EP	0724570 A	07-08-1996
			EP	0897912 A	24-02-1999
			JP	9504028 T	22-04-1997
			NO	961403 A	09-04-1996
			US	5854234 A	29-12-1998
WO 9716430	A	09-05-1997	AU	700078 B	17-12-1998
			AU	7528796 A	22-05-1997
			EP	0861238 A	02-09-1998
			JP	11501327 T	02-02-1999

BNSDOCID: <WO___9941240A1_I_>